

University of Groningen

Lamotrigine in bipolar depression

van der Loos, Marcus Lambertus Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van der Loos, M. L. M. (2011). *Lamotrigine in bipolar depression: a randomised placebo-controlled trial on the acute and long-term outcome of lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

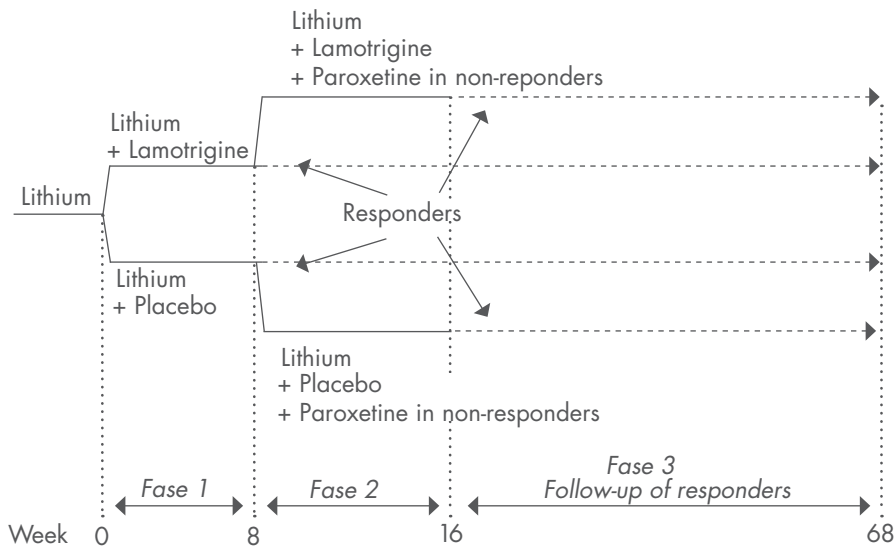


Design van de studie

In dit proefschrift beschrijven wij een door W.A. Nolen geïnitieerd dubbel blind placebo gecontroleerd onderzoek waarin twee behandeling algoritmes vergeleken werden met een vervolg tot een maximum van 68 weken. Bij bipolaire depressieve patiënten (man of vrouw, ouder dan 18 jaar) met een bipolaire depressie ondanks langdurige behandeling met lithium (bloedspiegels 0.6-1.2 mmol/l) werd lamotrigine of placebo toegevoegd.

Na acht weken kregen non-responders in beide groepen (lithium + lamotrigine of lithium + placebo) 'open label' paroxetine (20mg) extra toegevoegd. Responders na 8 of 16 weken werden gevolgd tot een terugval in een depressieve of (hypo)manische episode of tot het eind van de studie na 68 weken.

Figuur 1. Ontwerp van de studie

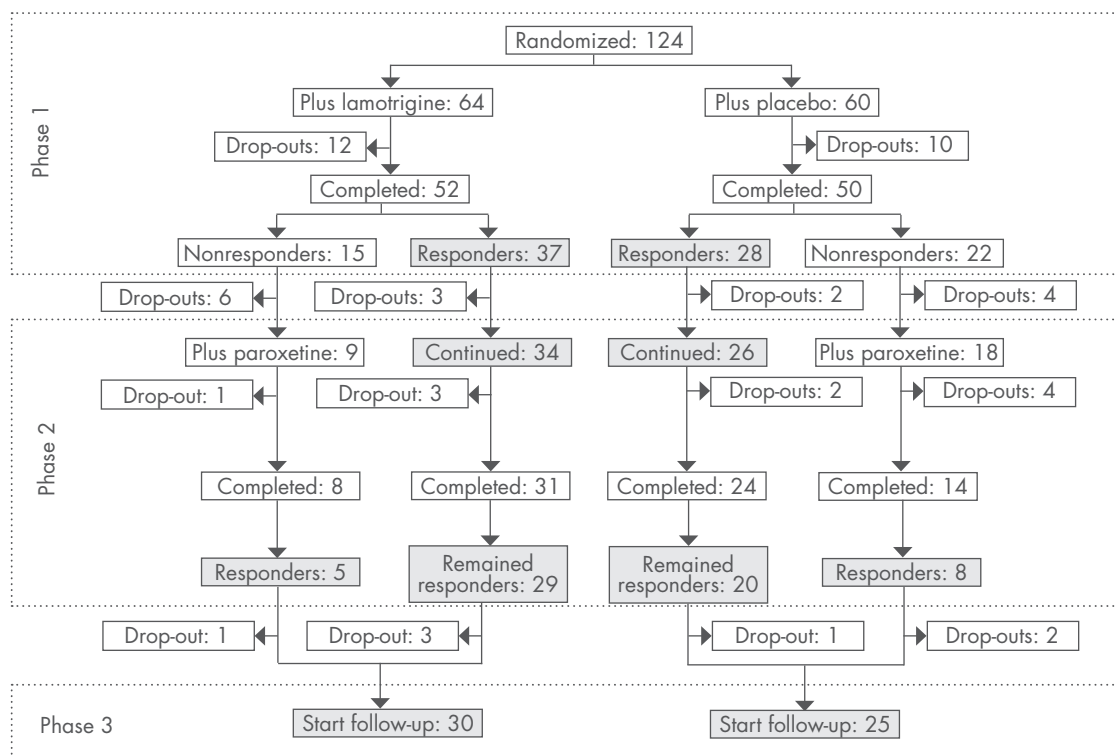


Voorafgaand aan de studie was toestemming verleend door de medisch ethische toetsingscommissie van het UMC Utrecht en door de

lokale toetsingscommissies in Nederland en in Spanje. Alle patiënten gaven voorafgaand aan de studie 'informed consent'.

Results

Figuur 2. 'Flow Chart' van de studie



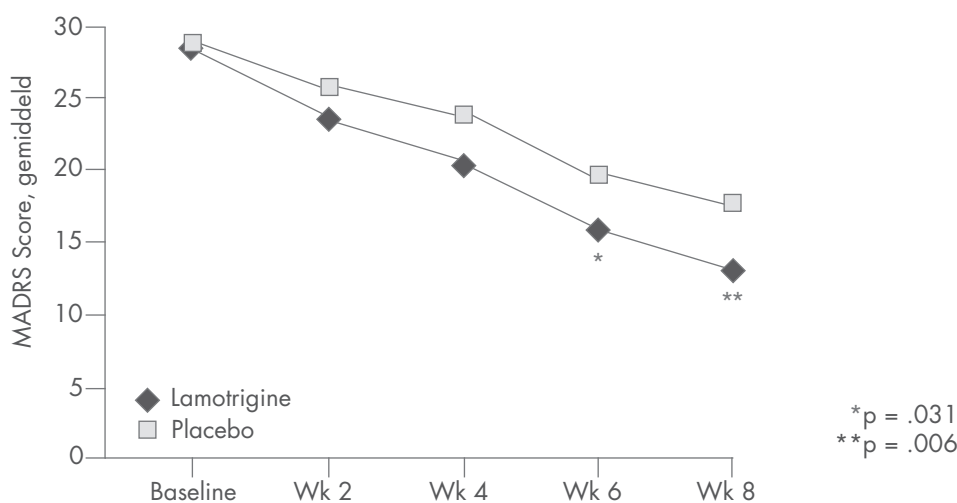
124 patiënten werden gerandomiseerd, 112 in Nederland en 12 in Spanje.

Fase I: week 1-8 (hoofdstuk 3)

52 van de 64 patiënten (81%) in de lamotrigine groep die in de studie startten voltooiden de eerste 8 weken van het onderzoek versus 50 van de 60 patiënten (83%) in de placebo groep (fig 2). Op de primaire uitkomstmaat; de

verandering gemeten van 'baseline' tot en met week 8 op de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (en op sommige secundaire uitkomstmaten) bleek de toevoeging van lamotrigine aan lithium statistisch significant (-15,38 versus -11,03 $p=0.024$) effectiever dan de toevoeging van placebo aan lithium (fig 3).

Figuur 3. Ernst van de depressie gemeten als gemiddelde MADRS score tijdens elke visite voor patiënten op lamotrigine en placebo

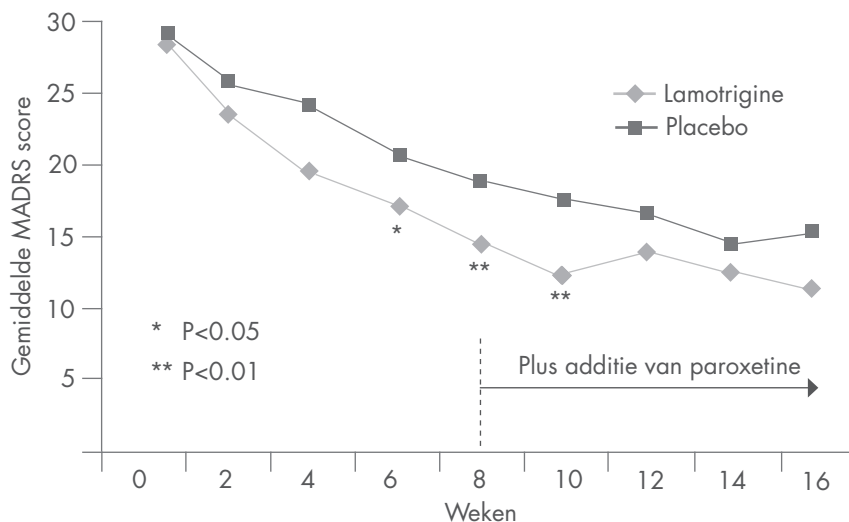


Fase II: week 9-16 (hoofdstuk 4)

Na 8 weken vervolgden responders op zowel de lithium lamotrigine combinatie als de responders op de lithium placebo combinatie de studie met dezelfde (nog steeds dubbel blinde) medicatie. Bij non-responders in beide groepen werd 'open label' 20 mg paroxetine toegevoegd.

Beide groepen verbeterden verder, maar het verschil tussen de groep met lithium + lamotrigine + paroxetine (vanaf 8 weken in non-responders) versus de groep met lithium + placebo + paroxetine (vanaf 8 weken in non-responders) was niet langer statistisch significant (-17.91 versus -15.40 $p=0.253$) (fig 4). Ook andere secundaire uitkomstmaten waren niet statistisch significant.

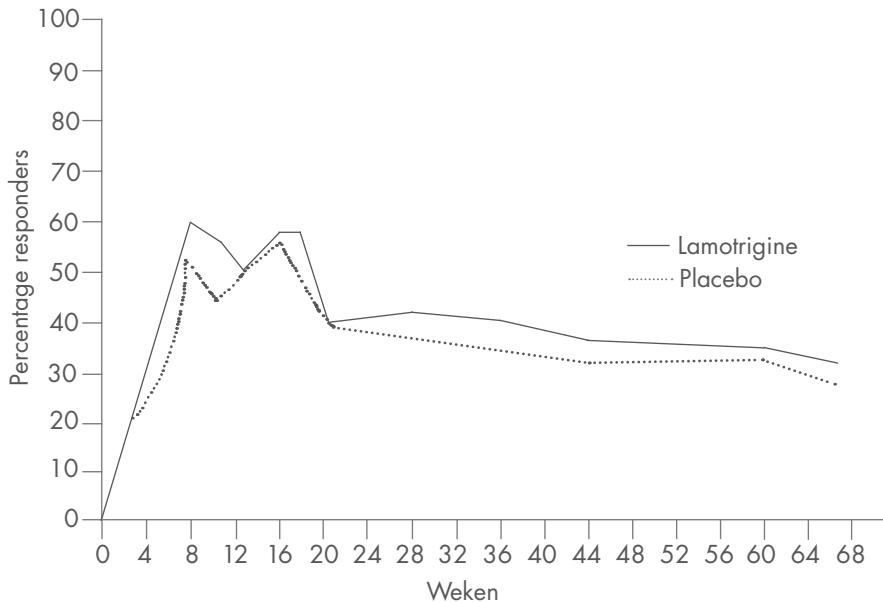
Figuur 4. Ernst van de depressie volgens de MADRS op elke bezoeken voor patiënten met lamotrigine en placebo toevoeging aan lithium (plus additie van paroxetine na 8 weken bij non-respons)



Fase III: week 17-68 (hoofdstuk 5)

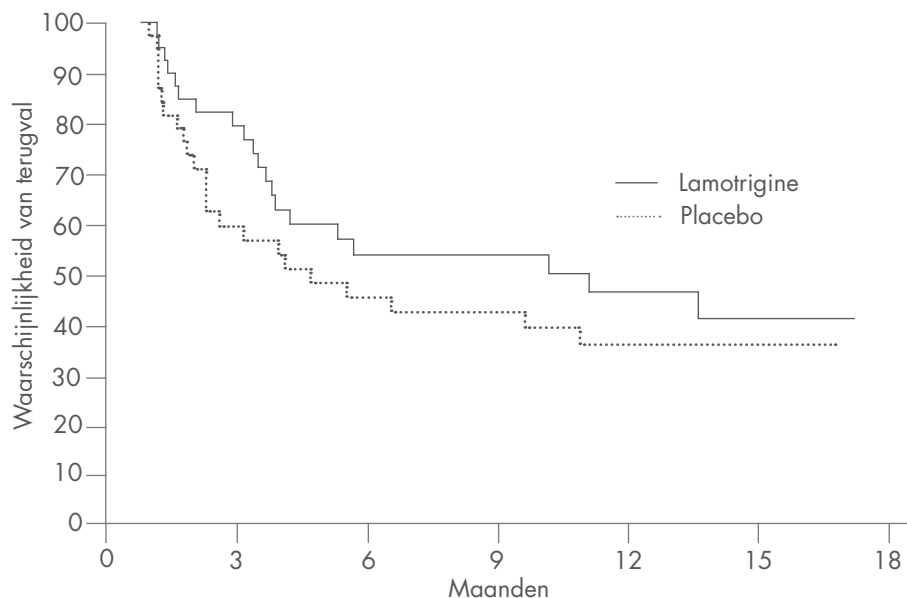
Responders na 8 of 16 weken werden verder gevolgd met behoud van dezelfde (deels dubbelblinde) medicatie tot een nieuwe depressieve of (hypo) manische episode of tot het eind van de studie na 68 weken. Uit beschrijvende statistiek bleek dat het verschil tussen de lamotrigine groep en de placebo groep (gemeten als percentage responders van de 2 oorspronkelijke groepen) stabiel bleef gedurende de 'follow-up' (fig 5 en 6).

Figuur 5. Responders (volgens de CGI-BP verbetering depressie score 1 of 2) als percentage van de oorspronkelijke groep (n = 124, n = 64 voor lamotrigine en n = 60 voor placebo) gedurende alle drie de fases van de studie



Ook de tijd vanaf de eerste keer dat een patiënt responders was (MADRS score < 50% van de initiële score) tot terugval (MADRS score \geq 50% van de initiële score) liet hetzelfde patroon zien. De gemiddelde tijd als responder voor de lamotrigine groep was 10.0 maanden (95% CI: 1.1-18.8) versus 3.5 maanden (95% CI 0.7-7.0) voor de responders in de placebo groep.

Figuur 6. Kans om responder te blijven (score <50% of MADRS score op baseline; n = 79; lamotrigine: n = 41; placebo: n = 38) zonder terugval (score ≥ 50% van de oorspronkelijke MADRS) nadat men responder geworden is gedurende fase 1 of fase 2



Veiligheid en bijwerkingen

Gedurende de 68 weken van deze studie waren er 20 SAE's (Serious Adverse Events), 15 gedurende de eerste 16 weken en 5 daarna. 10 patiënten in de lamotrigine groep (2 patiënten hadden 2 SAE's) versus 8 patiënten in de placebo groep kregen een SAE. De meeste SAE's waren heftige stemmingswisselingen. Dit was niet onverwacht in een groep van 124 bipolaire patiënten. Over de gehele periode was er alleen na 16 weken voor wat betreft tremor een statistisch verschil tussen lamotrigine en placebo ten gunste van placebo. Voor de rest was er geen enkel statistisch significant verschil tussen lamotrigine en placebo over de gehele studie.

Concluderend kunnen we stellen dat de toevoeging van lamotrigine aan lithium (met daarna de toevoeging van paroxetine bij non-respons) veilig was en

dat de bijwerkingen van de toevoeging van lamotrigine aan lithium vergelijkbaar waren met de toevoeging van placebo aan lithium.

Conclusies

Na deze studie kunnen we een aantal conclusies trekken over de behandeling en toekomstig onderzoek bij patiënten met een bipolaire stoornis gedurende een depressieve fase.

1. De toevoeging van lamotrigine aan lithium bij patiënten met een bipolaire stoornis gedurende een depressieve fase is effectief en veilig.
2. Na de toevoeging van paroxetine op 8 weken bij non-responders verdween het statistisch significante verschil tussen de behandeling met lamotrigine en lithium versus de behandeling met placebo en lithium. Beide groepen verbeterden nog wel verder tussen de 8 en 16 weken. Ook tijdens het vervolg tot 68 weken bleef de behandel arm met lamotrigine in aantal effectiever dan de behandel arm met placebo.
3. Deze resultaten laten zien dat lamotrigine - in toevoeging aan het gebruik voor de preventie op de lange termijn van nieuwe depressieve episoden - ook een plaats verdient in de acute behandeling van de bipolaire depressie.
4. De kloof tussen wetenschappelijk onderzoek en de dagelijkse behandel praktijk kan overbrugd worden door het ontwerpen van studies die kijken naar combinaties van medicatie.

